

P C T

REC'D 16 DEC 2004

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 C1-A0226P	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/000429	国際出願日 (日.月.年) 20.01.2004	優先日 (日.月.年) 20.01.2003
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ . C07K16/18, C12N15/13, C12P21/08, A61K39/395, A61P7/02		
出願人 (氏名又は名称) 中外製薬株式会社		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。	
3. この報告には次の附属物件も添付されている。	
a <input type="checkbox"/> 附属書類は全部で _____ ページである。	
<input type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)	
<input type="checkbox"/> 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙	
b <input checked="" type="checkbox"/> 電子媒体は全部で <u>ディスク 1枚</u> (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)	
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。	
<input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎	
<input type="checkbox"/> 第II欄 優先権	
<input checked="" type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成	
<input type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如	
<input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明	
<input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献	
<input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備	
<input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見	

国際予備審査の請求書を受理した日 20.01.2004	国際予備審査報告を作成した日 30.11.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐久 敬	4B 3037
電話番号 03-3581-1101 内線 3448		

第 I 欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 第 _____ 項*、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 第 _____ 項*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ 項*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ/図*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ/図*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること)
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること)
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 11、12

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 11、12 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 11 及び 12 に記載された発明は、ヒトの身体の治療による処置方法又は診断方法に係るものであるから、PCT 34 条 (4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 11、12 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ スクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるスクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書 C の 2 に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- ☐ 提出されていない。
- ☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 1-10, 13, 14	有 無
	請求の範囲	
進歩性 (IS)	請求の範囲	有 無
	請求の範囲 1-10, 13, 14	
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲 1-10, 13, 14	有 無
	請求の範囲	

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : WO 00/47626 A1
文献2 : JP 11-124399 A
文献3 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1988, Vol. 85, p. 3165-3169
文献4 : EP 1222929 A2

文献1には、プロテインCインヒビター(PCI)に対するモノクローナル抗体を調製したことが記載されている。また、プロテインCは活性型aPCとなることにより血液凝固因子factor Vやfactor VIIIを分解すること、factor Vaはfactor Xaと結合して膜結合型複合体を形成し、プロトロンビンをトロンビンにする機能を有することが記載されている。

文献2には、プロテインCインヒビターに対するモノクローナル抗体を調製したこと、及びそれをプロテアーゼ複合体の測定に用いる方法が記載されている。

文献3には、血液凝固因子であるfactor VIIIに対するモノクローナル抗体C5を調製し、それがfactor VIIIの血液凝固機能に対する中和抗体であることが記載されている。

文献4には、factor VIIIに対するモノクローナル中和抗体を抗血液凝固医薬として使用することが記載されている。

文献1や2の記載から、PCIに対するモノクローナル抗体を調製することは当該技術分野において周知の技術である。一方、文献3及び4の記載から、血液凝固促進するタンパク質に対して中和抗体を作用させて血液凝固を抑制すること、及びそれを医薬に利用することは本願優先日前から公知であったから、factor VIIIと同じ血液凝固促進作用を有するPCIに対してもモノクローナル抗体を作製して、そこから中和抗体を取得すること、さらに医薬に利用することは当業者であれば容易に想到し得ることである。そして、CDR部位についてアミノ酸配列が特定された本願発明の抗体についても、上述のようにして当業者が容易に取得し得たもののうちのひとつにすぎず、血液凝固が抑制されたその効果も引用文献3や4等の記載から当業者が十分に予測し得る範囲内のことである。したがって、本願請求の範囲1-10、13、14に係る各発明は引用文献1-4に記載された発明から当業者が容易になし得たものであるから進歩性を有しない。

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された
☐ _____ 付けて、この国際予備審査機関が補正*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C1-A0226P	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2004/000429	International filing date (day/month/year) 20 January 2004 (20.01.2004)	Priority date (day/month/year) 20 January 2003 (20.01.2003)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 16/18, C12N 15/13, C12P 21/08, A61K 39/395, A61P 7/02		
Applicant CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA		

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) <u>disk, 1</u>, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p>	
<p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 20 January 2004 (20.01.2004)	Date of completion of this report 30 November 2004 (30.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2004/000429

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:
- ☒ The international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____, as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☒ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2004/000429

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 11, 12

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 11, 12
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The inventions of claims 11 and 12 concern a method for diagnosis or treatment of the human body by therapy, which does not require an examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 11, 12.

- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | <input type="checkbox"/> has not been furnished |
| | <input type="checkbox"/> does not comply with the standard |
| the computer readable form | <input type="checkbox"/> has not been furnished |
| | <input type="checkbox"/> does not comply with the standard |

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- ☐ see Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2004/000429

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims

1-10, 13, 14

YES

Claims

NO

Inventive step (IS)

Claims

YES

Claims

1-10, 13, 14

NO

Industrial applicability (IA)

Claims

1-10, 13, 14

YES

Claims

NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Document 1: WO 00/47626 A1

Document 2: JP 11-124399 A

Document 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998, Vol. 85, p. 3165-3169

Document 4: EP 1222929 A2

Document 1 describes the preparation of a monoclonal antibody to protein C inhibitor (PCI). In addition, it states that protein C dissociates blood coagulation factors V and VIII by assuming the active form aPC, and that factor Va forms a membrane-bound complex by binding with Xa and has the function of converting prothrombin to thrombin.

Document 2 describes the preparation of a monoclonal antibody to protein C inhibitor and a process wherein the same is used to measure a protease complex.

Document 3 describes the preparation of monoclonal antibody C5 to factor VIII, which is a blood coagulation factor, and it states that the same is a neutralizing antibody to the blood coagulating function of factor VIII.

Document 4 describes the use of a monoclonal neutralizing antibody to factor VIII as an anticoagulant.

The preparation of a monoclonal antibody to PCI is a widely known technique in this field from the descriptions in documents 1 and 2. Moreover, inhibiting blood coagulation by using a neutralizing antibody to a protein that promotes blood coagulation and using the same as a drug were publicly known from the descriptions in documents 3 and 4 before the priority date of this application. Therefore, this examination finds that persons skilled in the art could easily prepare a monoclonal antibody to PCI, which has the same blood coagulation promoting action as factor VIII, obtain a neutralizing antibody therefrom, and utilize the same as a drug. Moreover, the antibody of the present invention, wherein the amino acid sequence of the CDR site is specified, is merely one of those obtained by persons skilled in the art as described above, and the effect that blood coagulation will be inhibited is sufficiently within the scope of predictability by persons skilled in the art from the descriptions in documents 3 and 4. As a result, this examination finds that the inventions of claims 1-10, 13, and 14 could easily be obtained by persons skilled in the art based on the descriptions in documents 1-4 cited in the international search report, and therefore these inventions lack an inventive step.

Supplemental Box Relating to Sequence Listing

Continuation of Box No. 1, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis that of:
- a. type of material
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ in written format
 - ☒ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☒ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search and/or examination
 - ☐ received by this Authority as an amendment* on _____
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

** If item 4 in Box No. 1 applies, the listing and /or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded".*